

① 日本国特許序 (JP)
② 公表特許公報 (A)① 特許出願公報
平2-500747

④ 公表 平成2年(1990)3月15日

③ Int. Cl. A 61 K 31/415 8/20 請別記号 AEM E 厅内整理番号 7475-4C 7417-4C 検査請求 未請求 予備審査請求 未請求 部門(区分) 3 (2)

(合 7 頁)

⑤ 発明の名称 医薬組成物

② 特 願 昭63-503931
③ 出 願 昭63(1988)5月4日④ 領訳文提出日 昭63(1988)12月28日
⑤ 国際出願 PCT/GB88/00350
⑥ 國際公開番号 WO88/08704
⑦ 國際公開日 昭63(1988)11月17日

優先権主張 ④ 1987年5月8日 ④ イギリス(CB) ④ 8710065

⑥ 発明者 フランス, ゴードン イギリス国イングランド、ハートフォードシヤー・エイエル 6.0
エイディー、デイグスウェル、ハーマー・グリーン・レーン 2番、
ウエスト・ロンド⑦ 出願人 スミス・クライン・アンド・フ イギリス国イングランド、ハートフォードシヤー・エイエル 7.1
レンチ・ラボラトリース・リミ イーワイ、ウェリン・ガーデン・シティ、マンデルス (番地の表
テッド 示なし)

⑧ 代理人 弁理士 青山 茂 外1名

⑨ 指定国 AU, DK, JP, KR, US

最終頁に統く

請求の範囲

与形。

7. 剤型剤が、硬質カルボキシメチルセルロースである前記第1

項～第6項いずれか1つの投与形。

8. 剤型剤が、5mg当量と80mg当量の間の量にて含まれる前記

第1～第7項いずれか1つの投与形。

9. (1) レメチジンと既知化剤とからなる顆粒であって、顆粒化剤が、レメチジンに対して約10% (w/w) の量のジメチルアノニエチルタクリレートとメタクリル酸エチルのコポリマーである顆粒と、

(2) 水酸化アルミニウムと水酸化マグネシウムとからなる剤型混合物顆粒であって、固体崩壊剤がラクトースまたはソルビトールとラクトースの混合物で、水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウムに対する崩壊剤の割合 (w/w) が約3:1であり、崩壊剤が剤型混合物顆粒の乾燥量に対して約2.5% (w/w) の量にて含まれており、乾式顆粒化により形成された剤型混合物顆粒剤とからなる吸湿性(医薬組成物)。

1. (1) レメチジンと、
(2) 頭皮に水に溶ける固体崩壊剤、崩壊剤と適やかに即化する
水不溶性の崩壊剤とからなる少なくとも一部の崩壊剤が頭皮であ
る剤型剤とからなることを特徴とする固体医薬投与形。2. 含まれている全剤型剤のうち少なくとも50%が、顆粒中に
含有される前記第1項の固体医薬投与形。3. 實質的に含まれている全ての剤型剤が、顆粒中に含有される
前記第2項の固体医薬投与形。4. 顆粒が、乾式顆粒化されている前記第1項～第3項いずれか
1つの投与形。5. 高水溶性固体崩壊剤が、または低アルコールである前記第
1項～第4項いずれか1つの投与形。6. 剤型剤に対する固体崩壊剤の割合 (w/w) が、約1:1か
約8:1までの範囲にある前記第1項～第5項いずれか1つの投

特表平2-500747(2)

明細書

要因説明書

10. 前記第1項、第4項、第5項、第7項および第9項いずれか1つに示された高水溶性固体着色剤、制酸薬および優やかに崩化する水不溶性崩壊剤からなる組合せ。

本発明は、シメチジンと制酸薬とからなる固形医薬投与形態およびかかる投与形の製造方法に関する。

レメチジンは、英國特許明細書1397436号に記載されているヒスクミンH-1拮抗物質である。レメチジンは、十二指腸、胃、胃炎および慢性胃炎、および反胃性食道炎の治療ならびに上部胃管の出血の危険性の高い患者の処置に有用であることが知られている。

シメチジンおよび制酸薬は、しばしば、共同投与される(例えば、ニッタ・アルガイマーおよびジー・パウムガルトナー(H. A. Mayer and G. Paumgartner)による拍文、アルツナイミッテル・ホルツレーベン(Alzneim. Forsch.), 870~871頁, 34, No. 8 (1984)参照)。共同投与についての原理は、制酸薬が、酸を中和することにより過剰な胃酸性度の症状からの退やかな感覚を引き

起こすのに対して、シメチジンが、新たな酸の分泌を抑制することによりさらに持続した結果をもたらすことにある。

しかしながら、レメチジンを制酸薬、特に、水酸化アルミニウムおよび水酸化マグネシウムと共同投与した場合、レメチジンの生物学的利用能において、しばしば、実質的な減少があることがよく知られている(アルガイマーおよびパウムガルトナー、日およびスタイルベルダル(S. Leinburg et al.)、ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン(New England J. Medicine), 1982; 301, 400~402頁)。生物学的利用能における減少の理由は明らかではないが、該問題に関する根柢を解明する多くの試みが、文献で報告されている。例えば、アルガイマーおよびパウムガルトナーは、生物学的利用能の減少が発じる理由を説明することはできない。それが制酸薬によるレメチジンの結合によるものではないことを指摘している。

レメチジンと制酸薬を含むする効力のある組合せ生成物による利点は、特に、治療量に従う患者に関しては、相当であることが期

待である。しかしながら、私達の知る限りでは、生物学的利用能の減少の問題およびその原因の理解の欠如が、今日まで、かかる生成物の開発を妨げていた。

今日、早くべきことに、シメチジンの生物学的利用能の減少の問題が、少なくとも一部の制酸薬を、レメチジンと混合する前に、単独で、かつ特定方法にて酸化することによって解決できることが見いだされた。

したがって、本発明は、第1の組合せにおいて:

(1)シメチジンと、

(2)自由に水に溶ける固体着色剤、制酸薬および迅速に崩化する水不溶性崩壊剤からなる少なくとも一部の制酸薬が既存の制酸薬とからなる固形医薬投与形を提供する。

固形投与形における全制酸薬のうち少なくとも50重量%は、前記(2)に記載されている特定方法にて酸化されることが好ましい。一般に、レメチジンに対する制酸薬の割合が増加するにつれて、このように酸化した制酸薬の割合を増加させることが望ましい。本

発明の1つの特徴的な具体例では、実質的にすべての剤型がこのように液化されていることである。

「自由に溶ける」なる語が、相定レベルの溶解度を示すことがその分野において知られており、すなわち、米国医局方において、物質が溶解中にて10%溶解を形成しうることを意味すると定められている。物質が、水中、少なくとも50%溶解を形成できることが特徴的である。

典型的には、水に溶けやすい固体希釈剤は、糖および/または精アルコールである。

糖および精アルコールの例は、シュークロース、ラクトース、ソルビトール、キシリトールおよびマンニトールで、特徴的な剤型剤はラクトース、ソルビトールおよびソルビトール/ラクトースの混合物である。

剤型剤に対する固体希釈剤の割合(w/w)は、1:1ないし8:1の範囲、とりわけ、約3:1であることが特徴的である。

典型的には、急速に液化する水不溶性崩壊剤は、崩壊剤(例え

ば、WO 87/05804として公開された国際特許出願番号PCT/US87/00302中の引例を参照)として当発明に公知なタイプの合成または半合成ポリマーである。崩壊剤の例は、崩壊カルボキシメチルセルロース、特に、クロスカルメロースナトリウム(Crosscarboxylicellulose sodium)およびクロスカルメロースカルシウム、崩壊ポリビニルピロリドンの上のような環状高分子崩壊剤および崩壊リコール酸ナトリウムを含む。

典型的には、崩壊剤は、崩壊の範囲量に対して約0.5%(w/w)から約8%(w/w)、特に、約2%(w/w)の量を有する。

剤型剤を含むする颗粒は、乾式液化法、例えば、ロール圧縮法または崩壊プレス法を用いて圧縮し、つづいて圧縮物をシル化することにより、低融点を有する颗粒を得る。かかる場合、液化化合物は、選択、溶解を含むしうる。消剤の例は、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸塩およびステアリン酸である。

剤型剤は、典型的には、水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウムおよび共炭酸ゲル、例えば、

水酸化アルミニウム-炭酸マグネシウムの共炭酸ゲルから選択される。特異的剤型剤は、水酸化アルミニウムまたは水酸化アルミニウムと水酸化マグネシウムの混合物である。

一般に、1投与形は、5mg量と30mg量の間、特徴的には約14mg量の剤型剤を含む。

シメチジンは、通常、投与形当たり、50mgから800mgの量含まれており、典型的には、投与形は100mgまたは200mgのシメチジンを含む。

投与形の例は、錠剤、カプセル剤またはロゼンジを含む。本発明の組成物は、咀しゃく剤形、すなわち、咀しゃくした場合、口中にて容易に崩壊する剤形であってもよい。咀しゃく剤では、シメチジンの著しい苦味は、實際問題として、苦味をマスクする手段を指していることが必要であることを意味する。苦味をマスクする1つの手段は、苦味をマスクするのに効果的であるが、シメチジンの生物学的利用能に有意に影響を及ぼさない他のコーティング剤でシメチジンを被覆することである。

かかるコーティング剤の1つが、商品名オードラギットE(Odragitt E)で市販されているジメチルアミノエチルメタクリート/メタクリル酸エチルのコポリマーである。英國特許出願番号第8710965号および第8710966号からの优先権を主張しているがに係属中の特許出願(参考番号11940)によれば、シメチジンは、崩壊剤として、シメチジンに対して2~20%(w/w)量のオードラギットEを用いて液化化することができます。この範囲のオードラギットEを充填して用いることにより、シメチジンの苦味はマスクされるが、分解活性およびそれによる生物学的利用能は許容されたまで残存する。

シメチジンおよび剤型剤を含む他の、本発明の固体投与形は、他の医用性形剤を含むしうる。例えば、投与形を圧縮工法に付す場合、成形剤は、さらに、滑剤、典型的には、ステアリン酸またはステアリン酸塩、特に、ステアリン酸マグネシウムを含むことができる。

本発明の組成物はまた、添加甘味剤、例えば、アスパルテーム

特表平2-500747 (4)

(aspartane)、シクタメート(cyclamate)およびサッカリン、および 当社名に公知の着色剤およびフレーバー剤を含有する。	乾燥水酸化アルミニウムゲル	250.0	14.41
本実験を以下の実施例においてさらに詳しく説明する。	水酸化マグネシウム	200.0	11.59
高圧例1	ステアリン酸マグネシウム	15.0	0.88
		1735.0	100.00

1.00g吸しゃく粉		圧縮用剤剤混合物	%/成分
成分		シメチジンプレ混合顆粒	110.0
レメチジンプレ混合顆粒	%/成分	剛強高(A1/Mg)顆粒	1735.0
シメチジン	100.0	90.9	アスパルチーム
オードラギットE100E	10.0	9.1	ベーバーミント
剛強高(A1/Mg)顆粒	%/成分	ツバチ・フルッテ(Tubti Fruiti)	5.0
直接圧縮ソルビトール	590.0	94.01	スペアーミント
直接圧縮ラクトース		ラクトース	200.0
結晶質	325.0	18.78	クロスカルメロースナトリウム
吸着乾燥	325.0	18.79	タイプA
クロスカルメロース		ステアリン酸マグネシウム	15.0
ナトリウムタイプA	90.0	1.79	2116.0

キ塩化メチレンの4.0%w/wを溶媒として、懸濁化させてシメチジンに添加した。溶媒は加工効率中にて喪失した。

使用量は、原料の効力について調査した:

乾燥水酸化アルミニウムゲルの標準量は、A1.0.1号に付

合117.6mgまたは水酸化アルミニウム(A1(OH)₄)粉に

竹918.0mgに等しい。

シメチジン顆粒、剤型西颗粒および颗粒外成分をコーンペレンダーに入れ、十分に混合する。得られた混合物を該ブレンダーから取り出し、適当なハンチを備えた適当な回転式鍛造プレス上で圧縮する。

高圧例2

2.00g吸しゃく粉

成分			
シメチジンプレ混合顆粒	%/成分	%w/w	
シメチジン	200.0	90.9	
オードラギットE100E	20.0	9.1	
剛強高(A1/Mg)顆粒	%/成分	%w/w	
ソルビトール:直接圧縮グレード	295.0	24.01	
ラクトース:直接圧縮グレード			
結晶質	162.5	18.79	
吸着乾燥	162.5	18.79	
乾燥水酸化アルミニウムゲル	125.0	14.41	

表2-500717(5)

水酸化マグネシウム	100.0	11.53	アスパルテーム	3.0
クロスカルメロース			アニス	20.0
ナトリウムタイプA	16.0	1.73	バタースコッテ	20.0
ステアリン酸マグネシウム	7.5	0.86	ステアリン酸マグネシウム	22.5または37.5
	867.5	100.00	合計	2048.0 2063.0

圧縮用被覆混合物

kg/袋

+ 塩化メチレンの40%w/v 混液として、固粒化までレメチジンに添加した。溶媒は加工処理中にて喪失した。

レメチジンブレ混合顆粒	220.0
剝離液(A1/Mg)顆粒	867.5

方法記述

乾燥水酸化アルミニウムゲル	125.0
水酸化マグネシウム	100.0
ソルビトール：直接圧縮グレード	295.0
ラクトース：直接圧縮グレード	
堆積乾燥	162.5

レメチジンブレ混合顆粒および剝離液顆粒は、前記実験例1の記載方法にしたがって製造した。ついで、シメチジン顆粒および剝離液顆粒を残りの成分とブレンドし、適当な脱脂パンチ物およびダイを備えた回転式プレス上で圧縮した。以下の実験例3および4の調剤は、同様な方法にて製造した。

実験例3

クロスカルメロースナトリウム

2.00g吸着(袋)

タイプA	45.0
	成分

レメチジンブレ混合顆粒

kg/袋

剝離液(A1/Mg)顆粒

1795.0

レメチジン	200.0
オードラゲットE100E	20.0

堆積液セルロース

200.0

剝離液(A1/Mg)顆粒

kg/袋

アスパルテーム

10.0

ソルビトール：直接圧縮グレード	590.0
ラクトース：直接圧縮グレード	

(アビセル(Avisel)PB102)*

200.0

堆積乾燥	325.0
結晶質	

アスパルテーム

10.0

乾燥水酸化アルミニウムゲル	250.0
水酸化マグネシウム	

+ 塩化メチレンの40%w/v 混液として、固粒化までレメチジンに添加した。溶媒は加工処理中にて喪失した。

クロスカルメロース	
ナトリウムタイプA	30.0

*、クロスカルメロースナトリウムタイプAおよびアビセルPB102は、関西共、ペンシルヴァニア州、フィラデルフィア、FMCコーポレーションから入手可能である。

ステアリン酸マグネシウム	15.0
	0.86

ステアリン酸マグネシウム

15.0

1735.0 100.00

合計

2220.0

実験例4

圧縮用被覆混合物

kg/袋

1.00g吸着(袋)

レメチジンブレ混合顆粒	220.0
	成分

特製平2-500747(6)

レノテジンプレ混合顆粒	円/袋	kg/w	乾燥水酸化アルミニウムグル	125.0
シメナリン	100.0	90.9	水酸化マグネシウム	100.0
コードラギットE100g	10.0	9.1	ソルビトール：直接圧縮グレード	590.0
剤型錠(A1/Mg)顆粒	円/袋	kg/w	タクトース：直接圧縮グレード	
タクトース：直接圧縮グレード			吸着乾燥	190.0
吸着乾燥	190.0	29.23	結晶質	190.0
結晶質	190.0	29.23	クロスカルメロースナトリウム	
乾燥水酸化アルミニウムグル	125.0	19.23	タイプA	30.0
水酸化マグネシウム	100.0	15.88	アスパルテーム	3.0
クロスカルメロース			アニス	20.0
ナトリウムタイプA	30.0	4.62	バクースコッテ	20.0
ステアリン酸マグネシウム	15.0	2.21	ステアリン酸マグネシウム	15.0
	660.0	100.00	マッカリントリウム	6.0
五倍角膜軟化剤	円/袋		合計	2048.0
レノテジンプレ混合顆粒	110.0		＊ 塩化メチレンの40kg/w/v相容として、顆粒化まで	
剤型錠(A1/Mg)顆粒	650.0		シに熱加した。溶解は加工処理中にて消失した。	

特表平2-500747(7)

国際特許出願

GB 8109212
SA 22061

This copy of the prior (incl.) invention relates to the prior information cited in the international search report.
The content of the search report is not copyable from this EPO file on 1/1/10.
For European Patent Office to be copyable for these particular values are necessary prior to the review of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Priority date	Priority number(s)	Publication date
EP-A- 0001689	22-08-79	JP-A- 64130238 AU-A- 4928378 DE-A- 3036111 CA-A- 1317410 AU-B- 525122	14-09-79 15-08-79 15-11-79 05-08-81 21-10-81	
EP-A- 0128540	04-04-80	WO-A- 8501666 AU-A- 5503984 JP-T- 61320228 AU-B- 860508 DE-A- 1607703 CA-A- 1318149	05-04-84 07-01-84 06-02-85 05-04-87 07-01-85 09-07-85	
EP-B- 6885	12-04-80	HL-A- 8817117 US-A- 4810621 DE-A- 4905678 DE-A- 1817400 FR-A- 1818041 GB-A- 1119260	07-04-87 12-03-70 05-04-87 05-04-87 05-04-87 05-04-87	

For more details about this record, see Online Annex of the European Search & Patent No. 2120

第1頁の続き

②発明者 レオナルド, グラハム・スタン
レイ

イギリス国イングランド、ハートフォードシャー・エイエルモ・B
アールエヌ、セント・アルバンス、マーシャルスウイック、ヘイゼ
ルメア・ロード60番